

Síntese de derivados do carboidrato D-manitol com potencial atividade contra tuberculose.

M. de L. Ferreira (PG)^{a,b}; Raoni S. B. Gonçalves (IC)^a; Mônica A. Peralta (PQ)^a; Thatyana R. A. Vasconcelos (PQ)^b; Solange M. V. S. Wardell (PQ)^a; Vitor F. Ferreira (PQ)^b; Marcus V. N. de Souza (PQ)^a.

^a Instituto de Tecnologia em Fármacos Far- Manguinhos - FIOCRUZ. Rua Sizenando Nabuco, 100 - Manguinhos, Rio de Janeiro - RJ

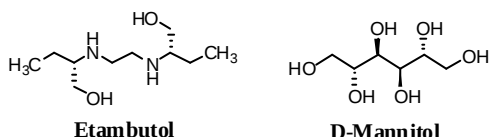
^b Universidade Federal Fluminense, Instituto de Química, Departamento de Química Orgânica, Campus do Valonguinho, Niterói, RJ.

* e-mail: marcellelf@gmail.com

Palavras Chave: D-manitol, Tuberculose, atividade antimicobacteriana.

Introdução

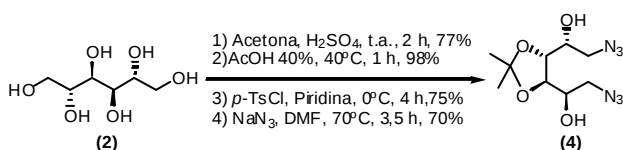
A tuberculose (TB) é uma doença infecto-contagiosa grave causada pelo *Mycobacterium tuberculosis*, que apesar de ser conhecida desde o século XVIII, ainda hoje é responsável por cerca de 6000 mortes/ano somente no Brasil¹. No entanto, há aproximadamente 40 anos nenhuma nova classe de medicamentos foi desenvolvida para o tratamento da TB. Um dos fármacos utilizados no tratamento de primeira escolha da TB, o Etambutol (**1**), é um aminoálcool que apresenta ação bacteriostática inibindo a síntese de arabinogalactano, um constituinte importante da parede celular da micobactéria. Neste contexto, sabe-se que substâncias contendo funções nitrogenadas como, por exemplo, amino-álcoois e iminas apresentam grande importância para atividade anti-micobacteriana.



Sendo assim, neste trabalho serão sintetizados diversos derivados do carboidrato Dmanitol (**2**), os quais terão suas atividades anti-micobacterianas *in vitro* avaliadas frente ao *M. tuberculosis*. A eleição deste carboidrato como material de partida é justificada devido a sua alta funcionalidade, baixo custo e abundância.

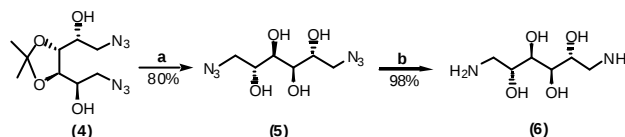
Resultados e Discussão

Inicialmente, foi sintetizado o intermediário 1,6-dideoxi-1,6-diazido-3,4-O-isopropilideno-D-manitol (**4**) a partir de (**2**)². (Esquema 1).



Esquema 1. Síntese do intermediário diazido (**4**).

Em seguida este derivado (**4**) foi submetido a uma reação de desproteção do grupo isopropilideno, originando o intermediário (**5**), o qual sofreu reação de redução do grupamento azido, produzindo o amino-álcool (**6**), ambos inéditos na literatura (Esquema 2).



a: HCl 2,5N, t.a., 20h; **b**: H₂, Pd/C, MeOH, 2h

Esquema 2. Síntese dos derivados (**5**) e (**6**).

Todas as substâncias sintetizadas tiveram suas estruturas confirmadas por dados espectroscópicos (LC/MS e RMN de ¹H e ¹³C) e foram obtidas com rendimento global igual 31%. Estes derivados tiveram suas atividades antimicobacterianas avaliadas *in vitro* frente ao *M. tuberculosis*, por meio do ensaio de Alamar Blue. No entanto, nenhuma delas apresentou atividade nas concentrações testadas (MIC > 100µg/mL).

O derivado (**5**) será submetido a reações de acoplamento com benzaldeídos diferentemente substituídos, visando à obtenção de derivados imínicos. Já o derivado (**6**) será utilizado para preparação de 1,2,3-triazóis, através de reações ciclo-adição 1,3-dipolar, na qual (**6**) seria acoplado com diferentes alcinos terminais, em meio heterogêneo contendo sal de cobre como catalisador.

Conclusões

Apesar dos derivados sintetizados não terem apresentado a atividade antimicobacteriana esperada, a rota sintética desenvolvida até o presente momento mostrou-se eficiente para a obtenção dos intermediários-chave (**5**) e (**6**), os quais serão utilizados na continuação da busca por moléculas potencialmente ativas.

1-De Souza, M. V. N., *Rev. Bras. Farm.*, **2005**, 86(3), 92-94.
 2-Le Merrer, Y. *et al. Heterocycles* **1987**, 25, 541..